L'image du mois

«CAPI» : Cancer de Primitif Inconnu

Schumacher C (1), Lampertz S (2), Aidji EG (3), Badea L (4)

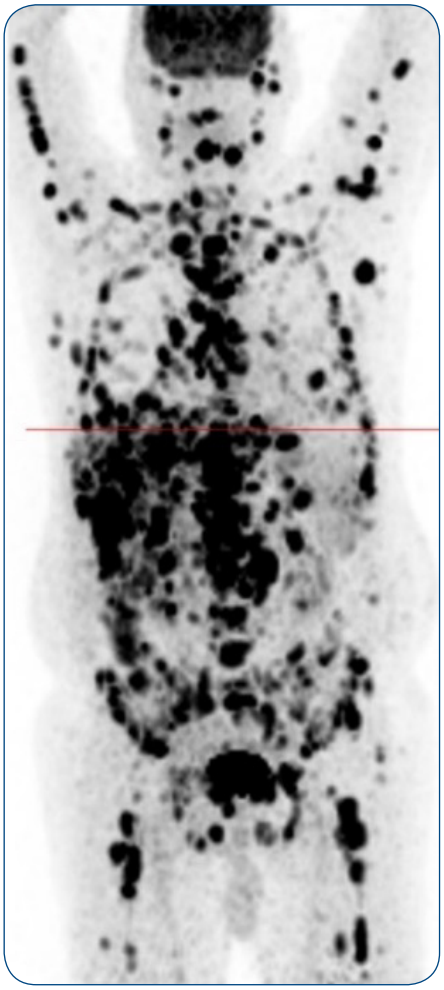

Figure 1. PET-CT du corps entier. Carcinomatose osseuse, hépatique bilobaire, ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique, péritonéale, surrénalienne bilatérale, sous-cutanée et musculaire, massive. Lésions pulmonaires droites intensément hypermétaboliques néoplasiques. Lésion colique transverse distale intensément hypermétabolique également suspecte sur le plan oncologique. Volumineuse adénopathie axillaire gauche.

(1) Étudiante en médecine, Liège Université, Belgique. (2) Médecin Spécialiste Oncologie-Hématologie, Chef de Service, (3) Médecin Spécialiste Oncologie, (4) Médecin Spécialiste en Médecine Interne, Service d'Oncologie et Hématologie, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, Liège, Belgique.

Présentation du cas

Un patient de 61 ans se présente aux Urgences suite à la demande de son médecin traitant pour mise au point d'un syndrome inflammatoire, d'œdèmes des membres inférieurs ainsi que de lombalgies basses qui sont apparues 2 mois auparavant et qui sont en constante majoration.

Un bilan réalisé aux Urgences comprenant, entre autres examens, un scanner thoracique et des analyses d'urines, ne permet pas d'objectiver un foyer infectieux. Par contre, un scanner abdomino-pelvien démontre notamment la présence d'une infiltration métastatique diffuse de la totalité du foie associée à de multiples adénopathies hilaires ainsi que des adénopathies dans la région aortico-cave et para-aortique gauche.

Dans ces conditions, le patient a été hospitalisé pour continuer les investigations.

Un PET-CT (Figure 1) montre une carcinomatose massive aux niveaux osseux, hépatique, ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique, péritonéale, surrénalienne bilatérale, sous-cutanée et musculaire.

La biopsie hépatique montre un carcinome peu différencié avec profil immunohistologique pouvant éventuellement suggérer une origine bilio-pancréatique ou du tube digestif haut. En outre, PD-L1 surexprimé, mutation BRAF présente.

Le patient est ensuite traité par chimiothérapie à raison d'une cure de cisplatine-gemcitabine. Suite à une dégradation de son état général et à une absence de réponse au traitement, la décision d'une prise en charge palliative au domicile est prise.

Discussion

Selon l'expression consacrée, le carcinome de primitif inconnu, «CAPI» est un cancer prouvé histologiquement qui se présente d'emblée de manière métastatique, avec une impossibilité de mettre en évidence le site primitif par les méthodes diagnostiques habituelles (1).

Actuellement, les CAPI comptent pour 3-5 % de tous les cancers. Le pic d'incidence est à 60 ans, dans les deux sexes (2).

Catégories de CAPI

Les CAPI sont divisés en 5 catégories suite à l'évaluation microscopique et immunohistochimique :

1) Adénocarcinomes bien ou moyennement différenciés (60 %), le plus souvent d'origine pulmonaire, pancréatique, hépatobiliaire ou rénale. Dès lors, le bilan devrait comporter une imagerie abdominale et thoracique. Les marqueurs tumoraux connus sont souvent augmentés en présence d'un adénocarcinome d'origine indéterminée et n'ont pas de valeur diagnostique.

2) Adénocarcinomes peu différenciés ou carcinomes indifférenciés (29 %), le plus souvent un mélanome, un sarcome ou une maladie maligne d'origine hématologique.

3) Carcinomes épidermoïdes (5 %).

4) Néoplasies peu différenciées (5 %).

5) Tumeurs neuroendocrines (1 %). Ces tumeurs sont classées en tumeurs de bas grade et de haut grade (2).

Le traitement doit être adapté à chaque situation clinique et pathologique (3). Celle-ci dépend, notamment, de l'âge, du sexe, de la perte de poids, de l'échelle de performance, de l'histopathologie de la néoplasie, de la localisation et du nombre de métastases et du dosage des biomarqueurs sériques (4).

Pronostic et traitement

Environ 80 % des CAPI sont de mauvais pronostic et environ 20 % ont un pronostic plus favorable. Les 20 % des carcinomes de primitif inconnu, qui ont un pronostic favorable, sont classés en 5 classes :

1) Des femmes avec présence de métastases péritonéales répondent, en général, favorablement à un traitement pour un cancer de l'ovaire avancé (stades III à IV).

2) Des femmes avec présence de métastases ganglionnaires axillaires unilatérales répondent, en général, favorablement à un traitement pour un cancer mammaire.

3) La présence d'un carcinome épidermoïde avec envahissement de ganglions cervicaux sera considérée comme un cancer de la tête ou du cou.

4) Des hommes avec présence de métastases osseuses associées à une augmentation du PSA («Prostate Specific Antigen») seront traités comme un cancer de la prostate au stade avancé.

5) Des jeunes hommes avec présence de tumeurs peu différenciées au niveau médiastinal ou rétropéritonéal seront traités comme une tumeur germinale (2).

Les 80 % des carcinomes de primitif inconnu qui sont de mauvais pronostic seront traités par chimiothérapie empirique.

Une chimiothérapie à base d'un sel de platine - en général le cisplatine - associé à des traitements cytotoxiques de nouvelle génération (gemcitabine ou irinotecan) est en général administrée (5). La réponse thérapeutique sera évaluée après 2 à 3 cycles de chimiothérapie (3).

L'immunothérapie peut offrir une alternative thérapeutique intéressante.

Le PD-L1 («Programmed Death Ligand-1») est une protéine transmembranaire régulatrice du système immunitaire. La liaison du PD-L1 à ses récepteurs, PD-1 et B7.1, provoque une inhibition de prolifération des lymphocytes T qui résulte en une suppression du système immunitaire.

Des traitements par inhibiteurs du PD-1 / PD-L1 sont utilisés depuis 2014, surtout dans le cas du mélanome et de cancers pulmonaires non à petites cellules. Une étude, prenant en compte 362 patients diagnostiqués avec un cancer avec un primitif inconnu, de tout type, montre la surexpression du PD-L1 chez 22,5 % des patients. Statistiquement, les CAPI sont à la quatrième place en ce qui concerne la surexpression du PD-L1, après le cancer du poumon non à petites cellules (27 %), le cancer de la vessie (24 %) et le mélanome (23 %) (6).

Un case report a montré une bonne réponse à un traitement par inhibiteurs de PD-L1 administrés à un patient porteur d'un cancer avec primitif inconnu (7).

Conclusion

Les CAPI comptent actuellement pour 3–5 % de tous les cancers. Leur survie moyenne est estimée à 6 mois. Les limites diagnostiques et

thérapeutiques de cette maladie demeurent le principal problème pour la prise en charge (2). Une proportion non négligeable des patients porteurs d'un CAPI seront des candidats potentiels à une immunothérapie (6).

Bibliographie

1. Vajdic CM, Goldstein D.— Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*, 2015, **44**, 640-643.
2. Losa F, Soler G, Casado A, et al.— SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). *Clin Transl Oncol*, 2018, **20**, 89-96.
3. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al.— Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, **26**, 133-138.
4. Stella G, Senetta R, Cassenti A, et al.— Cancers of unknown primary origin: current perspectives and future therapeutic strategies. *J Transl Med*, 2012, **10**, 12.
5. Gonne E, Collignon J, Jerusalem G.— Le carcinome de site primitif inconnu, une entité pas si rare... *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 449-454.
6. Xiu J, Vranic S, Gatalica Z.— Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune check-point blockade therapy. *Eur J Cance*r, 2018, **94**, 179-186.
7. Gröschel S, Bommer M, Hutter B, et al.— Integration of genomics and histology revises diagnosis and enables effective therapy of refractory cancer of unknown primary with PDL1 amplification. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2016, **2**, a001180.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lampertz S, Service d'Oncologie-Hématologie, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye, 4000 Liège, Belgique.

Email : s.lampertz@chba.be@chuliege.be